

stress / W. J. Welch, J. Blau, H. Xie et al. // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* — 2005. — Vol. 288. — P. H22-H28.

50. Wilcox Ch. S., Deng X., Welch W. J. NO generation and action during changes in salt intake: roles of nNOS and macula densa // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 1998. — Vol. 274, N 6. — P. R1588-R1593.

51. Ziai S. A., Salehian P., Mahmoudian M. Study of serum and tissues angiotensin converting enzyme (ACE) activity in rat with gentamicin induced renal toxicity // *Ren. Fail.* — 2003. — Vol. 25, N 6. — P. 923-933.

52. Zou A.-P., Wu F., Cowley A. W. Protective Effect of Angiotensin II-Induced Increase in Nitric Oxide in the

Renal Medullary Circulation // *Hypertension.* — 1998. — Vol. 31. — P. 271-279.

53. Zwaveling J., Pfaffendorf M., van Zwielen P. A. The direct effects of thyroid hormones on rat mesenteric resistance arteries // *Fundam. Clin. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 11, N 1. — P. 41-46.

УДК 616.8-009.86[615.212.3:615.065]-053

В. І. Опришко, В. Й. Мамчур, О. М. Поета

МОЖЛИВОСТІ ОПТИМІЗАЦІЇ ЗАСТОСУВАННЯ ТРАМАДОЛУ В ДИТЯЧОМУ ВІЦІ

Дніпропетровська державна медична академія

У педіатричній практиці дуже важлива наявність можливості застосування медикаментозної аналгезії, тому що неповністю зрілий організм знаходиться у виключно складних умовах, реагуючи на больове подразнення, і є позбавленим досконалих засобів захисту.

Мозок дитини характеризується великою кількістю зворотних збуджувачих синапсів, які локалізовані у базиллярних дендритних шарах гіпокампа і продукують інтенсивні розряди постсинаптичних потенціалів. У незрілому гіпокампі виявлені ділянки з високою щільністю — NMDA-рецепторів, які визначають значний рівень судомної готовності [6].

Морфологічні особливості мозку, який розвивається, визначають характерні риси його функціональної активності: спостерігається зрушення балансу збудження й гальмування в бік переважання процесів деполяризації. Це пояснюється підвищенням концентрації збуджувачих амінокислот, надлишковою кількістю кальцію порівняно з магнієм й активацією NMDA-рецепторів. Гальмівні медіаторні системи, зокрема ГАМК-ергічна система, вирізняються недосконалістю, низьким вмістом ГАМК і низькою концентрацією ГАМК-

рецепторів як у пірамідних клітинах гіпокампа, так і в неокортексі [6].

Таким чином, у незрілому мозку порушена система контролю нейрональної активності, що може призводити до розвитку серійних нападів генералізованого збудження. Відомо, що 2/3 випадків захворювань на епілепсію припадає саме на дитячий вік. Такі діти заслуговують на особливу увагу при розгляданні проблеми болю й аналгезії, як і діти з підвищеною судомною готовністю мозку, яка може бути наслідком черепно-мозкової травми, інфекційних захворювань, інтоксикацій, гіпертермії та ін. [9; 10].

Застосування наркотичних аналгетиків у педіатрії поєднується з великою низкою побічних ефектів. Деякі з них, а саме підвищення збудливості судомних структур мозку, проконвульсантний ефект, зовсім виключають можливість призначення препаратів цієї важливої групи у дітей-епілептиків, а також для дітей з підвищеною судомною готовністю мозку.

Нині у світовій фармацевтичній практиці широкого розповсюдження набула тенденція створення готових комбінацій лікарських засобів. За необхідності комбінованої терапії їх

використання робить лікування більш зручним для пацієнта, а також підвищує комплаєнс (прихильність хворих до лікування) завдяки спрощенню введення препаратів і виконання режиму прийому.

Все вищезазначене свідчить, що необхідно докласти зусиль для ліквідації можливості проявлення судомної активності у дітей як ускладнень медикаментозної аналгезії. Логічним виходом із цієї складної ситуації, на наш погляд, є створення комбінованих засобів, які поєднують аналгетичний ефект і протисудомну реакцію.

Обґрунтування вибору як аналгетика трамадолу в наших дослідженнях ґрунтується на особливостях його механізму дії, фармакодинаміки та фармакокінетики. Літературні дані переконливо свідчать про доцільність використання цього аналгетика як сильного болезаспокійливого засобу, але наявність судомної дії — безперечна негативна риса фармакодинаміки трамадолу, що обмежує його застосування в педіатричній практиці у хворих, які страждають на епілепсію. Виникає необхідність створення нового препарату шляхом комбінації трамадолу з іншими засобами, що мають протисудомну і бажано



знеболювальну дію. Саме такими засобами ми обрали кверцетин і мелатонін.

Кверцетин є класичним представником групи лікарських засобів з антиоксидантними властивостями. Це широко розповсюджений у рослинному світі флавоноїд.

Мелатонін (N-ацетил-5-метокситриптамін) — гормон, що виробляється переважно епіфізом. Секреція мелатоніну підвладна циркадному ритму, який визначає, у свою чергу, ритмічність синтезу гормонів гіпофіза через вплив на нього гіпоталамічних структур. Встановлені такі функції мелатоніну: антиоксидантна й імунomodуюча активність, регуляція статевого дозрівання, сну, нейропротекція, анальгезія, а також регуляція циркадних і циркадіальних біоритмів [11]. Сьогодні виявлені деякі клітинні механізми дії мелатоніну в ЦНС. Так, модуляторна дія на збудливість нервової системи може відбуватися через взаємодію мелатоніну з бензодіазепіновим сайтом ГАМК_A-рецепторів, метаботропними рецепторами глутамату та через власні ядерні (підтип ROR/RTZ) та мембранні (MT1 і MT2) рецептори гормону з підключенням системи вторинних месенджерів [12–14].

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження виконали на білих статевонезрілих безпородних щурятах обох статей масою 50–60 г із підвищеною судомною готовністю мозку.

Тварини утримувалися на стандартному раціоні харчування. Догляд, утримання та харчування щурят здійснювалися відповідно до вимог нормативних документів [3] у стандартних умовах віварію Дніпропетровської державної медичної академії. Усі експериментальні процедури й оперативні втручання виконували згідно з «Положенням про використання тварин у біомедичних дослідках» [1; 5].

Гострий напад клонікотонічних судом створювали шляхом одноразової внутрішньочеревинної ін'єкції коразолу в дозі 90 мг/кг [7; 8]. Попередньо, за 30 хв до цього, вводили досліджувані речовини.

Враховували латентний період (до) початку судом і час перебігу судом, вираженість тонічного та клонічного компонентів.

Про активність речовини судили за статистично вірогідними змінами між показниками контрольних (введення 0,9%-го розчину натрію хлориду) і дослідних (введення досліджуваної речовини) груп тварин.

Для оцінки антиноцицептивної активності досліджуваних препаратів нами був використаний метод електричного подразнення кореня хвоста щура, коли металеві голкоподібні електроди (діаметром 0,5 мм) із фіксованим міжелектродним проміжком (10 мм) вводилися під шкіру дистальніше 1 см від кореня хвоста. Оцінку больової чутливості здійснювали через 2–3 хв (тварина встигає заспокоїтися), на 30, 60, 90 і 120-й хвилині за появою голосової реакції (писк, вокалізація) у відповідь на поступово зростаюче електричне подразнення від стимулятора ЕСП-1. Тривалість подразнення знаходилась у межах 1 с [4].

Вплив трамадолу (20 мг/кг), кверцетину (5 мг/кг), мелатоніну (50 мг/кг) та комбінації трамадолу з кверцетином, трамадолу з мелатоніном на больові порогові досліджували на щурах, у яких була вироблена модель аудіогенних судом. Відбір тварин за рівнем судомної готовності проводили в металевій камері розміром 80 × 40 × 20 см із кришкою з органічного скла. Як звуковий подразник використовували звук електричного дзвінка. Тривалість звуку становила 120 с, гучність на рівні дна камери дорівнювала 96 дБ. Реакцію тварин оцінювали в балах за шкалою, розробленою Г. М. Крижановським і О. А. Шанд-

рою [2]. Із тестованих тварин було сформовано 2 групи по 20 щурят кожна:

1-ша група — тварини з високим порогом судом (0 балів, контроль);

2-га група — тварини з вираженою епілептиформною реакцією та, відповідно, високою аудіогенною судомною готовністю (3–5 балів).

Дослідження проводилися згідно з етичними вимогами до досліджень експериментального болю у тварин зі збереженням свідомості, затверджених Комітетом з експериментальних досліджень та етичних проблем Міжнародної асоціації вивчення болю (LASP).

Статистичну обробку даних здійснювали за методом ANOVA з розрахунком середніх і сигналних відхилень та t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведені нами досліди показали, що у 30-добових щурят при введенні коразолу спостерігалось скорочення латентного періоду до початку судом у 1,5 рази та збільшення тривалості клонікотонічних і тонічних судом у 1,7 рази ($P < 0,05$) (табл. 1).

Трамадол значно — на 72,36 % ($P < 0,05$) порівняно з контролем — скорочував латентний період до початку судом і збільшував тривалість клонікотонічних (на 103 %, $P < 0,05$) і клонічних судом (на 97 %, $P < 0,05$). Інтенсивність судом дорівнювала 3–4 балам (див. табл. 1, рис. 1).

Кверцетин, навпаки, збільшував на 25,48 % ($P < 0,05$) проміжок часу від моменту введення коразолу до появи перших передвісників судом, одночасно з цим скорочуючи тривалість судомного нападу на 31,5 % ($P < 0,05$) (див. табл. 1, рис. 2).

Мелатонін також виявляв протисудомну дію. Він зменшував на 46 % ($P < 0,05$) час до початку здригання м'язів і на 38 % ($P < 0,05$) скорочував тривалість клонікотонічних судом,



Таблиця 1

Вплив внутрішньочеревинного введення препаратів на параметри судомного синдрому у 30-денних щурят, $M \pm m$

Препарат	Тривалість латентного періоду до початку судом, с	Тривалість клоніко-тонічних судом, с	Тривалість клонічних судом, с
1-ша група — дистильована вода (контроль)	148,80±26,91	26,60±2,87	15,20±1,23
2-га група — трамадол (20 мг/кг)	41,10±6,15	54,10±4,67	29,90±4,16
3-тя група — кверцетин (5 мг/кг)	186,70±6,32	18,20±2,42	11,90±6,51
4-та група — мелатонін (50 мг/кг)	218,10±7,03	16,50±2,89	9,05±1,07
5-та група — трамадол (20 мг/кг) + мелатонін (50 мг/кг)	187,19±7,70	23,90±1,43	15,90±1,77
6-та група — кверцетин (5 мг/кг) + трамадол (20 мг/кг)	164,80±6,90	23,40±1,15	14,60±2,34

Примітка. У табл. 1 і 3: різниці вірогідні ($P < 0,05$) порівняно з вихідним станом.

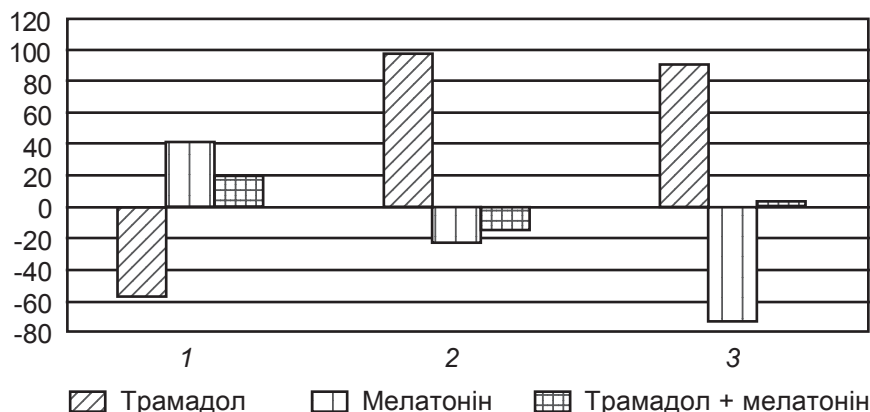


Рис. 1. Вплив трамадолу (20 мг/кг), мелатоніну (50 мг/кг) та їх комбінацій на судомну готовність мозку щурів

Примітка. На рис. 1, 2: 1 — тривалість латентного періоду до початку судом; 2 — тривалість клоніко-тонічних судом; 3 — тривалість клонічних судом.

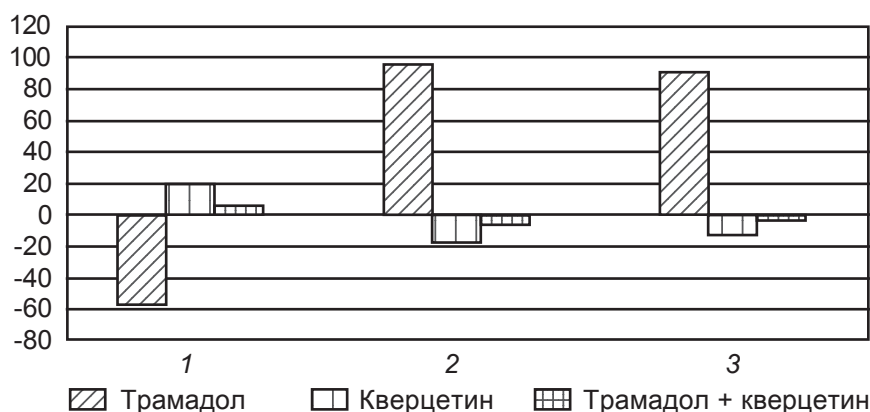


Рис. 2. Вплив трамадолу (20 мг/кг), кверцетину (5 мг/кг) та їх комбінацій на судомну готовність мозку щурів

а клонічних судом на 67 % ($P < 0,05$). При цьому тільки у 8 тварин із 16 спостерігався генералізований напад, що відповідало 3–4 балам (див. табл. 1 і рис. 1).

Поєднане введення трамадолу з мелатоніном 30-денним щурят викликало збільшення тривалості латентного періоду до початку судом на 25 % ($P < 0,05$). Інші параметри судомного нападу вірогідно не відрізнялися від даних у контрольній групі (див. табл. 1 і рис. 1).

При одночасному введенні трамадолу з кверцетином не відмічалось вірогідних відмінностей за показниками в дослідній та контрольній групах статевонезрілих тварин (див. табл. 1 і рис. 2).

Таким чином комбіноване введення трамадолу з кверцетином або мелатоніном запобігає проконвульсантній дії трамадолу.

При дослідженні ноцицептивної чутливості було встановлено, що сам патологічний стан змінює поріг сприйняття болю. Так було виявлено, що реакція тварин із підвищеною судомною готовністю на больове подразнення виникала при більш високій інтенсивності стимуляції (табл. 2). Величина змінного струму, яка викликала відповідну реакцію у вигляді вокалізації при електрошкірному подразненні хвоста в інтактних тварин, дорівнювала ($1,10 \pm 0,21$) мА, а у щурят із підвищеною судомною готовністю мозку ($1,37 \pm 0,21$) мА.

Ступінь аналгезії трамадолу у тесті електрошкірного подразнення хвоста у статевонезрілих тварин становила 268,5 % ($P < 0,05$) через півгодини після ін'єкції та 98,7 % ($P < 0,05$) наприкінці 120-ї хвилини (табл. 3, рис. 3).

Мелатонін як монопрепарат на 30-й хвилині у 30-денних щурят підвищував больовий поріг на 46,4 % ($P < 0,05$), який залишався на цьому рівні впродовж 1 год (див. табл. 3, рис. 4).

Кверцетин не показав вірогідно значущих результатів у

Таблиця 2

**Особливості реакцій статевонезрілих тварин
(30-денні щурята) на больове подразнення**

Поріг больової реакції (електричне подразнення), МА	
Інтактні тварини	Тварини з підвищеною судомною готовністю мозку
1,10±0,21	1,37±0,21

Таблиця 3

**Аналгетична активність препаратів трамадолу (20 мг/кг),
кверцетину (5 мг/кг) і мелатоніну (50 мг/кг) та комбінації
трамадолу з кверцетином і трамадолу з мелатоніном
за методом електрошкірного подразнення кореня хвоста
у 30-денних щурят із підвищеною судомною
готовністю мозку, М±m**

Група	Больовий поріг (реакція вокалізації), МА				
	Вихідний стан	30 хв	60 хв	90 хв	120 хв
1-ша група — дистильована вода (контроль)	1,38± ±0,15	1,40± ±0,69	1,36± ±0,21	1,35± ±0,12	1,39± ±0,18
2-га група — трамадол (20 мг/кг)	1,56± ±0,09	5,37± ±1,09	5,10± ±0,08	4,15± ±0,12	3,10± ±0,23
3-тя група — кверцетин (5 мг/кг)	0,96± ±0,30	1,04± ±0,19	0,99± ±0,32	0,98± ±0,56	0,94± ±0,16
4-та група — кверцетин (5 мг/кг) + трамадол (20 мг/кг)	1,11± ±0,34	3,98± ±0,56	3,05± ±0,69	2,20± ±1,23	1,98± ±0,91
5-та група — мелатонін (50 мг/кг)	1,32± ±0,45	1,93± ±0,19	1,94± ±0,32	1,74± ±0,56	1,57± ±0,16
6-та група — мелатонін (50 мг/кг) + трамадол (20 мг/кг)	1,40± ±0,18	5,71± ±0,56	4,96± ±0,69	4,02± ±0,23	2,88± ±0,91

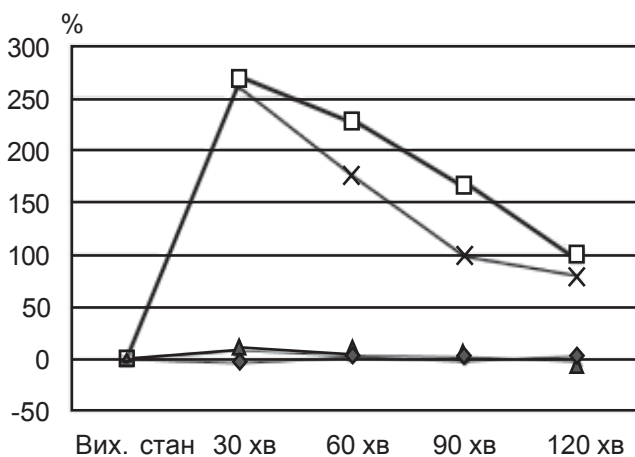
тесті електрошкірного подразнення кореня хвоста у щурят із підвищеною судомною готовністю мозку (див. табл. 3 і рис. 3).

У 30-денних щурят із високою чутливістю до аудіогенних судом комбіноване введення трамадолу з кверцетином спричиняло підвищення больового порога на 259,14 % ($P<0,05$) (див. табл. 3 і рис. 1), а ін'єкція лише трамадолу — на 268,50 % ($P<0,05$) (див. табл. 3 і рис. 3).

Приріст больового порога при поєднаному введенні мелатоніну з трамадалом на 30-й хвилині у статевонезрілих щурят із підвищеною готовністю мозку дорівнював 308,1 ($P<0,05$) (див. табл. 3 і рис. 4), що перевищувало дію трамадолу як монопрепарату на 39,6. Таким чином, порівняно з трамадалом відмічалось посилення його дії в комбінації з мелатоніном при підвищеній судомній готовності мозку.

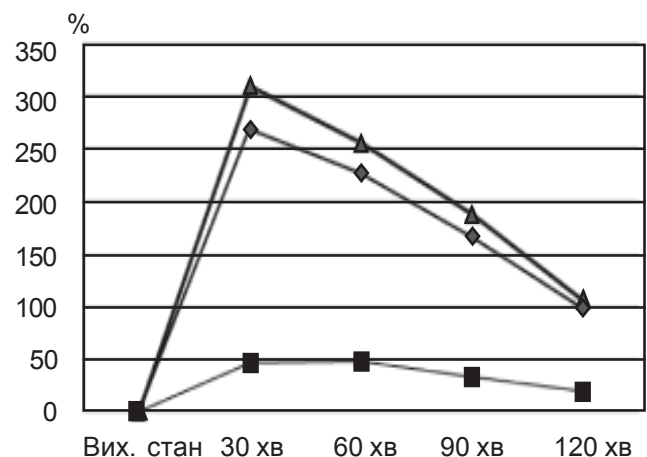
Висновки

1. Підвищена судомна готовність мозку призводить до послаблення реагування на ноцицептивний подразник у статевонезрілих тварин, що про-



◆ контроль
□ трамадол (20 мг/кг)
▲ кверцетин (5 мг/кг)
× трамадол (20 мг/кг) + кверцетин (5 мг/кг)

Рис. 3. Вплив трамадолу (20 мг/кг), кверцетину (5 мг/кг), комбінації трамадолу (20 мг/кг) з кверцетином (5 мг/кг) на поріг болю в тесті електрошкірного подразнення хвоста у статевонезрілих щурят із підвищеною судомною готовністю мозку



◆ трамадол
■ мелатонін
▲ мелатонін + трамадол

Рис. 4. Вплив трамадолу (20 мг/кг), мелатоніну (50 мг/кг), комбінації трамадолу (20 мг/кг) з мелатоніном (50 мг/кг) на поріг болю в тесті електрошкірного подразнення хвоста у статевонезрілих щурят із підвищеною судомною готовністю мозку



являється зростанням болювого порогу.

2. У 30-денних щурят трамадол викликає просудомну дію, яка повністю нівелюється мелатоніном або кверцетином при їх комбінованому введенні.

3. Мелатонін, на відміну від кверцетину, посилює знеболювальну активність трамадолу при їх сумісному введенні у статевонезрілих тварин із підвищеною судомною готовністю мозку.

4. Комбінація трамадол-мелатонін за рівнем антиноцицептивної активності та безпеки в умовах даного експерименту виявилася більш ефективною, ніж трамадол-кверцетин, і може бути запропонована до подальшого вивчення як один із засобів знеболювання в онтогенезі за наявності пароксизмальної активності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За

ред. О. В. Стефанова. — К.: Вид. дім «Авіценна», 2002. — 527 с.

2. Гиппокамп как детерминативная структура, генерирующая эпилептическую активность при коразоловом киндлинге / Г. Н. Крыжановский, А. А. Шандра, Р. Ф. Макулькин, Л. С. Годлевский // Бюл. exper. биологии и медицины. — 1985. — № 5. — С. 527-532.

3. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. — К.: Вища шк., 1983. — С. 383.

4. Михайлович В. А., Игнатов Ю. Д. Болевой синдром. — Л.: Медицина, 1990. — 336 с.

5. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робота із ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайретдінова. — К., 2002. — 155 с.

6. Особенности эпилепсии у детей и подростков / А. С. Петрухин, К. Ю. Мухин, К. В. Воронкова, О. А. Пылаева // Журнал неврологии и психиатрии. — 2005. — № 11. — С. 65-66.

7. Сіпітій В. І., Кочан О. В. Сучасні підходи до моделювання епілепсії // Одес. мед. журнал. — 2005. — № 1 (87). — С. 116-119.

8. Черненко Н. А. Особливості гострих генералізованих судом у щурів різного віку // Вісник наук. досліджень. — 2003. — С. 98-100.

9. Эпилепсия и судорожные синдромы у детей: Рук. для врачей / Под ред. П. А. Темина, М. Ю. Никаноровой. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1999. — 656 с.

10. Якунин Ю. А. Эпилепсия // Неврология, патология раннего детского возраста. — Л., 1981. — С. 299-315.

11. Chan G. J., Gang P. U. Characterization of the antioxidant effects of melatonin and related indolamines *in vitro* // J. Pineal Res. — 1996. — Vol. 20. — P. 187-191.

12. Zhongguo yaolixue / Hao Ji-Qing, Shen Yu-Xian, Wei Wei, Xu Shu-Yun // Chin. Pharmacol. Bull. — 2002. — Vol. 18, N 4. — P. 402-405.

13. Reppert S. M., Weaver D. R. Melatonin madness // Cell. — 1995. — Vol. 83. — P. 1059-1062.

14. Vanecek J. // Cellular mechanisms of melatonin action. — 1998. — Vol. 78, N 3. — P. 687-721.

УДК 616.831-005-036.1:547.972.3-092.9

В. Ю. Слесарчук

ЕНЕРГОТРОПНИЙ ЕФЕКТ ПРЕПАРАТІВ КВЕРЦЕТИНУ ПРИ ГОСТРОМУ ПОРУШЕННІ МОЗКОВОГО КРОВОТОКУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Дніпропетровська державна медична академія

Однією із найбільш актуальних проблем медицини є профілактика та лікування гострої ішемії головного мозку. Це обумовлено зростанням у всьому світі кількості мозкових інсультів [1].

Згідно з останніми даними про патобіохімічні механізми розвитку гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), пусковим фактором є церебральна гіпоксія. При стані гіпоксії спостерігаються зниження інтенсивності тканинного ди-

хання, нагромадження коферментів у відновленому стані й недоокиснених продуктів метаболізму. Для мозкової тканини це особливо небезпечно, тому що основним джерелом енергії є аеробне окиснення субстратів. Порушення системи тканинного дихання призводить до інтенсивної генерації активних форм кисню (АФК), роз'єднання окисного фосфорилування, підвищення рівня лактату і, відповідно, до ацидозу. Зі зниженням синтезу АТФ пов'язують по-

рушення системи функціонування активного транспорту іонів Na^+ , K^+ і зменшення активності Na^+ , K^+ , Ca^{2+} -АТФаз [2]. Тому перспективним напрямком вважається включення в комплексну терапію препаратів, що нормалізують біоенергетичний обмін і процеси пероксидації в нейрочитах. Для корекції цереброваскулярних порушень найефективнішими нині вважають засоби з групи антиоксидантів і біофлавоноїдів [3]. У цьому сенсі певний інтерес становить ши-

